

Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit hoch dosiertem Baclofen. Eine randomisierte und placebokontrollierte Studie (BACLAD) (European Neuropsychopharmacology, 2015)

Autoren: Christian A. Müller, Olga Geisel, Patricia Pelz, Verena Higl, Josephine Krüger, Anna Stickel, Anne Beck, Klaus-Dieter Wernecke, Rainer Hellweg, Andreas Heinz

Die erste randomisierte und placebokontrollierte Studie mit hoch dosiertem Baclofen (bis 270 mg / Tag).

Zusammenfassung:

Bisherige randomisierte, placebokontrollierte Studien (RCTs), die sich mit der Wirksamkeit des selektiven Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-B-Rezeptor-Agonisten Baclofen bei der Behandlung von Alkoholabhängigkeit beschäftigten, berichteten unterschiedliche Ergebnisse, was eventuell mit deren niedrigen bis mittleren Dosierungen des Wirkstoffs Baclofen (30–80 mg/Tag) zusammenhängen könnte. Aufbauend auf vorklinischen Beobachtungen, die dosisabhängige Effekte nahe legten und basierend auf positiven Fallgeschichten alkoholabhängiger Patienten war es das Ziel der vorliegenden Studie, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Baclofen-Behandlung bei Alkoholabhängigkeit mit individuell abgestimmten, hohen Dosierungen zu untersuchen.

Von 93 sukzessiv ausgesuchten alkoholabhängigen Patienten wurden 56 zufällig einer doppelblinden Behandlung mit individuell abgestimmten Dosierungen von Baclofen oder Placebo (30-270 mg/Tag) zugeteilt. Die Hauptzielkriterien waren dabei 1) totale Abstinenz und 2) zunehmende Abstinenzdauer innerhalb einer 12-wöchigen Hochdosierungsphase. Dabei erreichten während der Hochdosierungsphase [signifikant] mehr Patienten in der Baclofengruppe totale Abstinenz [Kriterium 1] als in der Placebogruppe (15 von 22 (68.2 Prozent) gegenüber 5 von 21 (23.8 Prozent), $p = 0.014$). Baclofenpatienten schnitten auch bei der zunehmenden Abstinenzdauer [Kriterium 2] im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser ab (67.8 Tage (SD = 30) gegenüber 51.8 Tage (SD = 29.6), $p = 0.047$). Während der Studie wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet, die auf das Medikament zurückzuführen wären.

Individuell angepasstes, hoch-dosiertes Baclofen unterstützte alkoholabhängige Patienten effektiv bei der Aufrechterhaltung der Alkoholabstinenz und erwies sich sogar bei Rückfällen als verträgliches Medikament. Diese Ergebnisse stellen einen weiteren Beweis für das Potential von Baclofen dar und erweitern somit möglicherweise gegenwärtige Optionen in der Pharmakotherapie bei Alkoholabhängigkeit.

Diskussion

Baclofen erhielt in Frankreich vor kurzem eine befristete Zulassung für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit einer Dosierung von bis zu 300 mg / Tag. Dies ist insofern bemerkenswert, als dass es bisher lediglich Einzelfallstudien und beobachtende Reihenuntersuchungen mit einer solch hohen Dosierung gab (de Beaurepaire, 2012; Pastor et al. 2012, jedoch keine Resultate von kontrollierten klinischen Studien. Unseres Wissens liegt mit unserer Arbeit nun die erste randomisierte und gegen Placebo kontrollierte klinische Studie über Wirksamkeit und Verträglichkeit von individuell hoch dosiertem Baclofen bei der Behandlung von alkoholabhängigen Patienten vor. Wir haben ermittelt, dass mit Baclofen behandelte Patienten sowohl in der zwölf Wochen dauernden Phase der

maximalen Dosierung, als auch in der gesamten Medikamentierungsphase (inkl. Ein- und Ausschleichen des Medikaments) bezüglich Abstinenz besser abschnitten als die Placebo-Gruppe. Unsere Studie ist somit ein weiterer Hinweis für die Wirksamkeit von Baclofen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit, was auch in vorangegangenen kontrollierten klinischen Studien bereits aufgezeigt wurde (Addolorato et al., 2002; Addolorato et al., 2007).

Im Vergleich zu diesen vorangegangenen Studien lag bei uns die durchschnittliche Dosierung mit 180 mg / Tag relativ hoch. Daraus resultiert möglicherweise die Überlegenheit von Baclofen gegenüber Placebo, welche in ausgedehnteren Untersuchungen mit geringerer Dosis (30 mg / Tag) nicht gefunden werden konnte (Garbutt et al., 2010).

Allerdings, und entgegen der Annahme einer dosisabhängigen Wirkung (Addolorato et al., 2011; Ameisen, 2005; Garbutt et al., 2010), unterschied sich die individuelle Dosis bei den erfolgreich und bei den nicht erfolgreich behandelten Patienten nicht. Weitere, und von der Patientenzahl umfangreicher angelegte Studien, werden die dosisabhängigen Auswirkungen auf die Abstinenz noch untersuchen müssen.

Ungefähr zwei Drittel der Baclofen-Patienten, verglichen mit einem Drittel der Placebo-Gruppe, erreichten die maximale Dosis von 270 mg / Tag nicht. Dies war eigentlich so nicht zu erwarten, denn in unserer sonstigen klinischen Praxis beobachteten wir in Einzelfällen sehr wohl solch hohe Dosierungen. Vergleichbar hohe Dosen hätten die Versuchspersonen der Baclofengruppe auch bei der jetzigen Studie durchaus bekommen können, sie wurden aber – wie die nachträgliche Auswertung zeigte – nicht benötigt.

Im Gegensatz zu vorangegangenen Studien (Addolorato et al., 2002; Addolorato et al., 2007) konnten wir interessanterweise keinen Effekt von Baclofen auf Craving und auf die Ausprägungen einer Angststörung beobachten. Möglicherweise ist das einem Wirkmechanismus geschuldet, der diese Symptomatik (Anm: Gemeint sind Craving und Angst) bei Alkoholabhängigkeit nicht zwingend voraussetzt.

Zur Zeit werden hauptsächlich zwei psychopharmakologische Wirkungsweisen von Baclofen diskutiert: Einerseits eine teilweise Substitution (Rolland et al., 2013) und andererseits die Veränderung der dopaminergen Transmitter im limbischen Belohnungssystem (Pastor et al. 2012). Betrachtet man die Hypothese der teilweisen Substitution, so würde man erwarten, dass die fortgesetzte Verabreichung von hoch dosiertem Baclofen zu alkohol-ähnlichen Wirkungen und das Absetzen des Medikaments oder Dosisschwankungen zu entsprechenden Entzugserscheinungen führen würden. Übereinstimmend mit den Erkenntnissen früherer kontrollierter klinischer Studien (Addolorato et al., 2002; Garbutt et al., 2010) verspürte keiner der Patienten anlässlich unserer Studie solche alkohol-ähnlichen Wirkungen. Überdies haben wir beim Absetzen des Medikaments auch kein Craving nach dem Medikament oder irgendwelche Entzugserscheinungen beobachtet. Weiterhin ist derzeit unklar, inwieweit Alkohol direkt auf die GABA-B Rezeptoren des Gehirns einwirkt (Harris et al., 2008).

Vorklinische Befunde legen nahe, dass GABA-B-Rezeptor-Agonisten wie Baclofen die dopaminerge Übertragung vom ventralen tegmentalen Areal zum Nucleus Accumbens, einer Schlüsselkomponente im mesolimbischen Belohnungssystem (Westerink et al., 1996),

durch Hemmung der dopaminergen Neuronen direkt modulieren können. Somit könnte eine Ethanol- oder Schlüsselreiz (alkoholassoziiert)-induzierte Steigerung der dopaminergen Übertragung innerhalb des mesolimbischen Belohnungssystems (Di Chiara und Bassareo, 2007) durch Baclofen gehemmt werden. Die Tatsache, dass Baclofen die Blut-Hirn-Schranke nur eingeschränkt passieren kann (Taira, 2009), könnte erklären, warum manche Patienten eine höhere Dosis brauchen, um die beschriebenen Effekte auf das zentrale Nervensystem zu erzielen. Bildgebende Verfahren könnten darüber in weiteren Forschungen Aufschluss geben.

Hinsichtlich Sicherheit und Toleranz des Medikaments Baclofen bestätigt unsere Studie die bisherigen vorteilhaften Erkenntnisse (Addolorato et al., 2007; Garbutt et al., 2010). In der Baclofen-Gruppe brachen lediglich zwei Patienten die Behandlung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen (insbes. Müdigkeit) ab. Ansonsten konnten dem Medikament keine relevanten Ereignisse zugeschrieben werden. Übereinstimmend mit den Erkenntnissen einer anderen Untersuchung (Evans and Bisaga, 2009), gab es auch bei (Alkohol)Konsum-Rückfällen und gleichzeitiger Verabreichung von Baclofen keine sonstigen ernsthaften Vorfälle, welche auf das Medikament Baclofen hätten zurückgeführt werden können.

Im Gegensatz dazu gab es mit Baclofen bei alkoholabhängigen Patienten in der Vergangenheit einige Vorfälle von versuchter Selbstintoxikation, wie Franchitto et al., 2014 berichteten. Daher muss die Verschreibung von Baclofen an Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten und/oder vorausgegangenen Suizidversuchen mit kritischer Vorsicht geschehen.

Folgende limitierende Anmerkungen zu unserer Studie sind erforderlich:

Erstens ist die untersuchte Patientengruppe zu klein, um die endgültige Rolle von Baclofen bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit für die Zukunft aufzuzeigen (81 % totale Abstinenz, aber nur 48 % dauerhafte Abstinenzdauer). Ausgedehntere Studien werden unsere Resultate bekräftigen müssen. Zweitens wurde unsere Studie an nur einem einzigen klinischen Standort durchgeführt. Deshalb können einige Faktoren wie z.B. Patientenstamm und unsere Vorgehensweise das Resultat beeinflusst haben. Auf der anderen Seite wurden durch dieses Setting gerade solche unterschiedlichen Standorteinflüsse vermieden. Und Drittens, jedenfalls so lange objektive Kriterien limitiert bleiben, können wir nicht ausschließen, dass einzelne Rückfälle in beiden Gruppen (Baclofen und Placebo) unentdeckt blieben. Viertens untersuchten wir Baclofen nur hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Abstinenz. Es bleibt ungeklärt, ob Baclofen auch bei der Reduzierung des Alkoholkonsums wirksam sein kann, insbesondere bei Patienten, welche keine absolute Abstinenz anstreben.

Zusammenfassend stellten wir fest, dass individuell hoch dosiertes Baclofen die Patienten bei der Aufrechterhaltung der Abstinenz wirksam unterstützt und alles in Allem auch gut vertragen wird, selbst bei individuellen Alkohol-Rückfällen. Die vorliegenden Resultate legen auch nahe, dass es keine allgemeinverbindliche wirksame Dosis gibt und dass diese wahrscheinlich für jeden einzelnen Patienten gefunden werden muss. Da umfangreichere Studien bezüglich der sicheren Anwendung noch fehlen, muss diese individuelle Dosisanpassung mit Sorgfalt und mit enger Begleitung der Patienten geschehen. Unsere Daten legen nahe, dass Baclofen seine Wirkung nicht in erster Linie durch das Reduzieren von Craving oder das Reduzieren von Auswirkungen einer Angststörung entfaltet. Die

tieferliegenden psychopharmakologischen Mechanismen von Baclofen müssen noch in zukünftigen Untersuchungen erforscht werden. Unsere Untersuchung bestärkt indes die Feststellung, dass die Verabreichung von Baclofen manche Patienten bei der Aufrechterhaltung der Abstinenz unterstützen kann und dass dadurch die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung der Alkoholabhängigkeit wahrscheinlich erweitert werden können.

Weitere Auswertungen Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Alter $\geq 18 < 65$ Jahre

Diagnose Alkoholabhängigkeit nach ICD 10 (WHO, 1994) und DSM IV (APA, 2000)

Alkoholkonsum von durchschnittlich mindestens 2 starken Trinktagen pro Woche (Männer ≥ 5 Standardgetränke pro Tag, Frauen ≥ 4 Standardgetränke pro Tag (ein Standardgetränk entspricht 12 g reinem Alkohol) und ein durchschnittlicher Gesamt-Alkoholkonsum von 21 Standardgetränken pro Woche oder mehr für Männer und 14 Standardgetränken pro Woche oder mehr für Frauen während der vier Wochen vor Beginn der Entgiftungsphase.

Komplette stationäre oder ambulante Entgiftung vor der Randomisierung (“zufällige Zuteilung zu den Gruppen”)

Letzter Alkoholkonsum 7 bis 21 Tage vor der Randomisierung und ausreichend Deutschkenntnisse.

Ausschlusskriterien

Weitere „Achse-I-Störungen“ außer Alkohol- oder Nikotinabhängigkeit oder neurologische Störungen

Gegenwärtige Behandlung mit Psychopharmaka, die das Studienergebnis beeinflussen könnten (z.B. Sedativa, Medikamente zur Rückfallprophylaxe/-prävention wie z.B. Acamprosat, Disulfiram, Naltrexon, Antidepressiva, Antipsychotika, Antikonvulsiva)

Epilepsie oder epileptische Krampfanfälle

Gegenwärtige Schwangerschaft oder Stillzeit

Intoleranz gegenüber Baclofen, terminale Niereninsuffizienz, Alaninaminotransferase (ALAT) oder Aspartat-Aminotransferase (ASAT) mit Werten fünfmal über dem normalen Limit, Bilirubin > 1.9 mg/dl, International Normalized Ratio (INR) > 1.6

Magen-/Darmgeschwüre.

Die Ergebnisse im Detail

Dabei erreichten während der Hochdosierungsphase [signifikant] mehr Patienten in der Baclofengruppe totale Abstinenz [Kriterium 1] als in der Placebogruppe (15 von 22 (68.2 Prozent) gegenüber 5 von 21 (23.8 Prozent), $p = 0.014$). Baclofenpatienten schnitten auch bei der zunehmenden Abstinenzdauer [Kriterium 2] im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser ab (67.8 Tage (SD = 30) gegenüber 51.8 Tage (SD = 29.6), $p = 0.047$). Diese Ergebnisse sind weitaus besser, als man das aus der Praxis und aus vergleichbaren Studien mit anderen Medikamenten (Acamprosat, Nalmefen (Selincro), Disulfiram (Antabus), Naltrexon etc.) kennt.

Es wurden insgesamt 93 potentielle Versuchsteilnehmer in Betracht gezogen (gescreent). 17 davon erfüllten die erforderlichen Kriterien nicht, 20 lehnten eine Teilnahme ab. Übrig blieben letztlich also noch 56 Personen. Diese wurden randomisiert zu gleichen Teilen in eine Placebogruppe (28 Personen) und eine Baclofengruppe (28 Personen) aufgeteilt. Danach wurde langsam aufdosiert.

Bevor die "Hochdosierungsphase" erreicht wurde, fielen nochmal 13 Personen weg. Sie wurden während der Medikamentierungsphase rückfällig. Konkret waren das 7 Teilnehmer aus der Placebogruppe und 6 Teilnehmer aus der Baclofengruppe). Da waren es also noch 43 (21 in der Placebogruppe und 22 in der Baclofengruppe).

Von den 21 verbliebenen Teilnehmern in der Placebogruppe wurden nun unter hoher Dosierung 11 Personen rückfällig, 3 brachen aus eigenen Stücken ab und jeweils eine verstieß gegen das Protokoll bzw. "ging verloren". 5 Teilnehmer (23,8 Prozent) blieben unter hoch- dosiertem Placebo abstinent.

Von den 22 verbliebenen Teilnehmern in der Baclofengruppe wurden unter hoher Dosierung 4 Personen rückfällig, keine brach aus eigenen Stücken ab oder verstieß gegen das Protokoll, 2 beendeten die Teilnahme aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ("adverse event", muss nicht zwingend kausal mit der Studie zusammenhängen) und wieder eine Person "ging verloren". 15 Teilnehmer (68,2 Prozent) blieben unter hoch-dosiertem Baclofen abstinent.